

軟骨組織を効果的に再生する バイオリアクター装置を開発

山本 浩司 医工学科 教授

軟骨組織が生み出すタンパク質は 関節機能を支えてくれる縁下の力持ち

軟骨はからだの様々な部位に存在します。特に、膝や股関節などの可動関節では、軟骨細胞が作り出すコラーゲンやヒアルロン酸といった細胞外基質が、からだにかかる荷重や衝撃を和らげ、動きを滑らかにする役割を担っています。一方で、軟骨組織は血管や神経、リンパ管を持たず、自己修復力に乏しいため、加齢や怪我などで損傷してしまうと根本的な治療が難しいとされています。

実は、軟骨細胞は、私たちが日常の暮らしの中で受ける様々な外的刺激を利用して、特定の遺伝子を発現したり物理的な機能を成熟させたりしています。コラーゲンなどの産生を促す薬剤の開発も進められていますが、木材やコンクリートがたくさんあっても屋根や柱がかたちづくられなければ家は完成しないのと同じように、軟骨組織においても細胞外基質が膝や股関節で機能し、働いてくれば意味がありません。

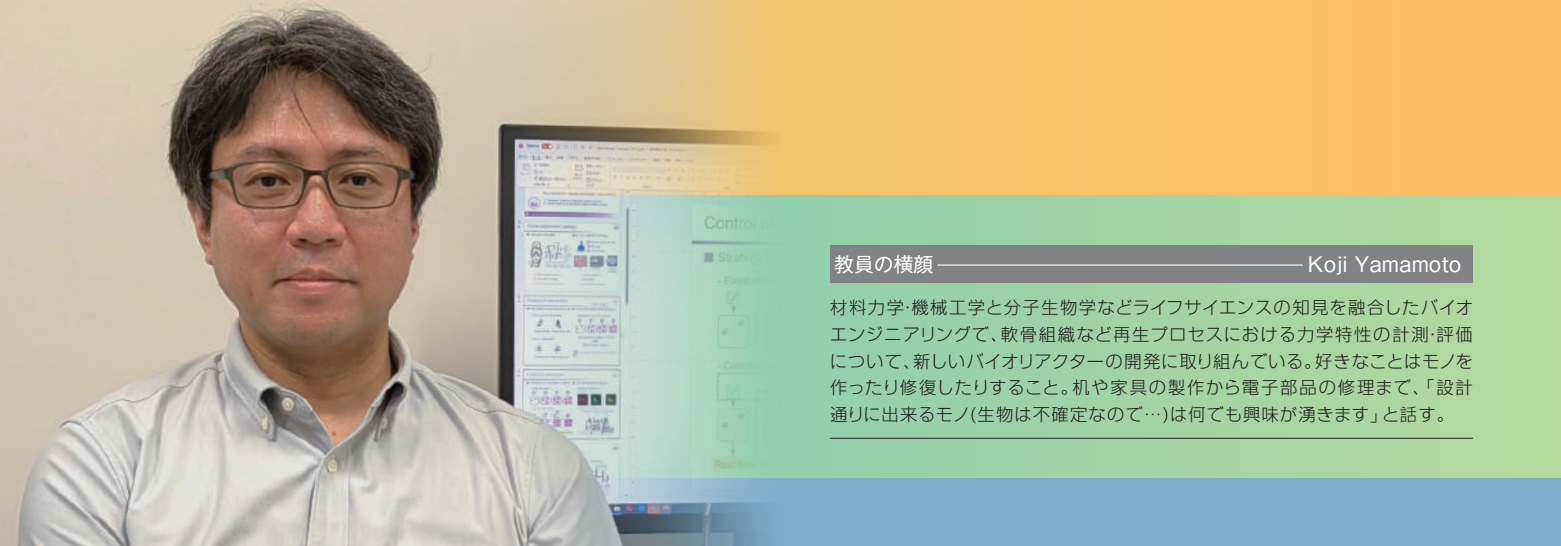
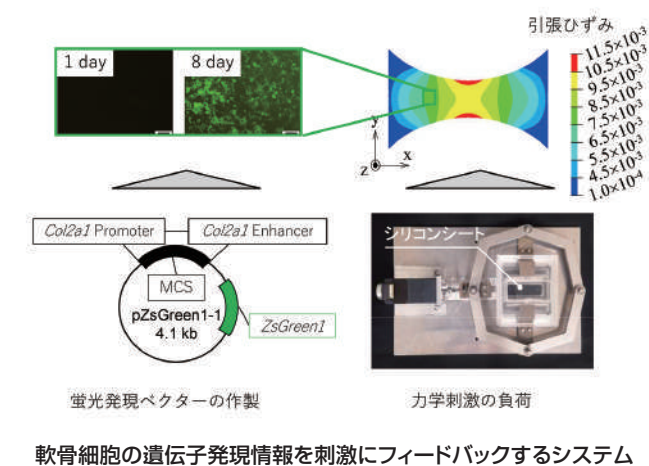
「軟骨組織の再生について、有効な力学刺激を求めるシステム開発に取り組んでいます」と山本浩司教授。軟骨組織は、日本で再生医療等製品として承認される数少ない組織の一つです。軟骨組織の効率的かつ効果的な再生手法・シス

テムの開発で、従来の人工関節への置換などとは異なる新たな治療法の選択肢を提供します。

刺激下の遺伝子発現情報を 光で可視化しライブイメージング

私たちのからだの中で、軟骨細胞はどのような刺激を受けているのでしょうか？例えば、培養された細胞に人間が歩く周期と似た1ヘルツの荷重を与え続けても、普段私たちは走ったり跳ねたり座ったり、同じ環境の中で生活しているわけではありません。これまでは研究者が想像の中で外的条件や数値を決めて実験するしか方法がなく、評価基準を最適化することは難しいという課題を抱えていました。

山本教授が開発した新規組織再生システムは、機械工学・材料力学と分子生物学の知見を融合



教員の横顔 Koji Yamamoto

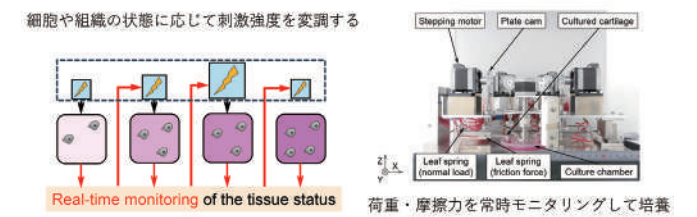
材料力学・機械工学と分子生物学などライフサイエンスの知見を融合したバイオエンジニアリングで、軟骨組織など再生プロセスにおける力学特性の計測・評価について、新しいバイオリアクターの開発に取り組んでいる。好きなことはモノを作ったり修復したりすること。机や家具の製作から電子部品の修理まで、「設計通りに出来るモノ(生物は不確定なので…)は何でも興味が湧きます」と話す。

したバイオエンジニアリングから生まれたもの。細胞再生の足場となるスキャホールドを使って、引っ張りや圧縮、せん断(滑り)の機械的刺激を加え、その変形量を確認することが可能で、一つの細胞に引っ張りと圧縮、両方の力を同時に加え、細胞機能の成熟に有効な刺激を導き出せるのが大きな特徴です。

また、加えた刺激によって軟骨細胞のどの場所で、どれくらいの量のコラーゲン遺伝子が転写されているか、レポーター遺伝子による蛍光インジゲーターでリアルタイムにマッピングできるようにしました。「大切なのは、刺激を受けているときの細胞の状態(力学の場)をモニタリングし、その情報をフィードバックして次の評価に活かすこと」。定量的なデータを収集し、独自の応答曲線を使うことによって、未観察の細胞領域の発現状態も推測できるようになりました。特許出願も完了。今後はiPS細胞などへの刺激を最適化し、より効率的な細胞分化に貢献するシステムとして実用化を目指します。

材料を機能と結びつける より実地的な計測・評価方法を確立

軟骨細胞で産生される細胞外基質のうち、ルブリシンというタンパク質が摩擦に関わっている



培養軟骨の潤滑機能成熟過程を *in situ* でモニタリングするシステム

と考えられていますが、これまでの研究はルブリシンの発現量をいかに高めるかということに軸が置かれていました。「材料だけを増やすのではなく、ルブリシンの発現がどれくらい摩擦を下げるのか、潤滑感度を良くしているのか、実地的な機能と結びつける計測・評価を確立することが求められています」。山本教授は、スキャホールドに培養した軟骨細胞に様々な条件の摩擦を加え、ルブリシンの発現状態と摩擦力の状態を可視化し、その相関関係を同時に同定できる装置を開発。ルブリシンだけでなく、摩擦に関わっている遺伝子を網羅的に探索することも可能で、今後の創薬研究に期待が広がっています。

超高齢社会に伴い、QOLを著しく下げる変形関節症などの潜在患者数は数百万人にのぼるとわれています。山本教授が開発したシステム・装置が広く活かされるようになれば、一人ひとりの関節疾患の症状に合わせて、テーラーメイドの再生治療ができるようになるかもしれません。バイオエンジニアリングの研究成果の向こうには、多くの患者さんの笑顔が待っています。